Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

Danitracen als Antidepressivum - eine klinische Untersuchung im Vergleich zu Amitriptylin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilans-Universität zu München

vorgelegt von
Hanns-Ulrich Hermann
aus
Hamburg

München 1980

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0013

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

Danitracen als Antidepressivum - eine klinische Untersuchung im Vergleich zu Amitriptylin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilans-Universität zu München

vorgelegt von
Hanns-Ulrich Hermann
aus
Hamburg

München 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. H. Hippius

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.1.1981

Die klinischen Untersuchungen wurden in der Zeit von April bis Dezember 1974 im Nervenkrankenhaus des Bezirks Oberpfalz in Regensburg durchgeführt unter der Supervision von Herrn Prof. Dr. N.Matussek, dem an dieser Stelle für seine Hilfe herzlich gedankt sei. Weiterer Dank sei Frau Dr. Bauer, Regensburg, für ihren klinischen Rat ausgesprochen.

Inhaltsverzeichnis

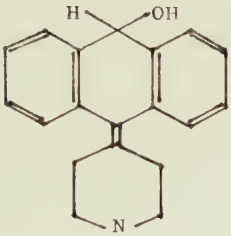
	Seite
1. Einführung	1
1.1 Die Pharmakotherapie der Depression	1
1.2 Biochemie der Antidepressiva	4
1.3 Pharmakologie des Danitracen	8
2. Problemstellung und Zielsetzung	11
3. Patientengut und Methoden	12
4. Ergebnisse	17
4.1 Wirkungsvergleich anhand der Gesamtscores	17
4.2 Einzelfallbetrachtung, Vergleich Hamilton-v.Zerssen(BS)	20
4.3 Beeinflussung der Zielsymptome	25
4.4 Klinische Endbeurteilung und Versagerquote	30
4.5 Klinische Laborwerte	32
4.6 Pulsfrequenz,Blutdruck(RR),Gewicht	37
4.7 Begleitsymptomatik, Nebenwirkungen, Begleitdiagnosen	40
5. Diskussion	41
6. Zusammenfassung	47
7. Literaturverzeichnis	48
Anhang	54

1. Einführung

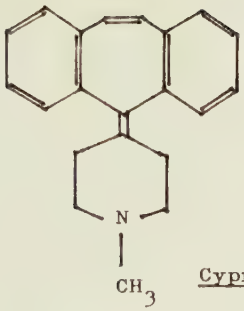
1.1 Die Pharmakotherapie der Depression

Die therapeutische Beeinflussung des Verlaufs depressiver Erkrankungen durch Psychopharmaka gewann seit der Entdeckung der antidepressiven Wirksamkeit von Imipramin durch Kuhn (1957) und von Iproniazid (Monoaminoxydasehemmer,MAOH) durch Kline (1957) ständig an Bedeutung.(5)
Die Substanzen Imipramin und Amitriptylin können als die klassischen Vertreter der Stoffklasse der tricyclischen Antidepressiva (AD) aufgefaßt werden; ihr Wirkungsprofil ist am eingehendsten erforscht. Bei der Erprobung neuer AD dienen sie als Vergleichssubstanzen.(1)
Neue antidepressiv wirksame MAOH (Hydrazinderivate) wurden aufgrund stärkerer Nebenwirkungen wieder aus dem Handel gezogen. Nur das Tranylcypromin wird bei strenger Indikation (schwere chronifizierte Depressionen) als AD verwendet.(11)
Die unterschiedliche Akzentuierung der drei Hauptwirkungskomponenten bei den verschiedenen AD wird durch das Dreikomponentenschema von Kielholz (30) erfaßt,das eine depressionslösende, eine antriebsfördernde und eine angst- und erregungsdämpfende Wirkung berücksichtigt.Danach wirken die MAOH psychomotorisch stark aktivierend

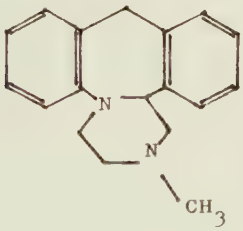
und nur wenig depressionslösend, Substanzen vom Imipramin-Typ vorwiegend depressionslösend aber auch antriebssteigernd und erregungsdämpfend, Neuroleptika mit antidepressiver Komponente gering depressionslösend und stark erregungsdämpfend (3,9,10,12,22,24,37,42,43). Einen entscheidenden Fortschritt der Pharmakotherapie der Depression stellte die Einführung der prophylaktischen Lithium-Medikation dar. Mit ihr ist besonders für die bipolaren Cyclothymien (manisch-depressive Formen) eine wirksame Rezidivprophylaxe möglich (23,28,29,39). Anfang der siebziger Jahre wurde eine Reihe neuer AD wie Trazodon, Vivalan, Nomifensin, Maprotilin und Mianserin entwickelt, die teilweise eine stark von den klassischen tricyclischen AD abweichende chemische Struktur besitzen (21). Eine solche Neuentwicklung ist das tetracyclische Anthracenderivat Danitracen (9,10 - Dihydro-10-(1-methyl-4-piperidyliden)-9-anthrol).



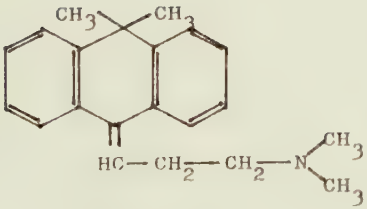
Danitracen



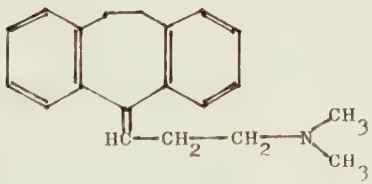
Cyproheptadin



Mianserin



Melitracen



Amitriptylin

Abb. 1 : Strukturformeln einiger Antidepressiva im Vergleich zum nicht antidepressiv wirkenden Cyproheptadin.

1.2 Biochemie der Antidepressiva

Nach der ersten Mitteilung über die mögliche Bedeutung der Katecholamine und des Serotonins (biogene Amine) in Beziehung zur Depression von Everett und Toman im Jahre 1959 (17) führten umfangreiche biochemische und pharmakologische Untersuchungen mit MAO-Hemmern und tricyclischen AD zur Katecholamin- und Serotoninhypothese der Depression (34). Hohe Konzentrationen von Noradrenalin und Serotonin sind besonders im Hypothalamus gefunden worden.Da für Noradrenalin bewiesen ist, daß es im peripheren Nervensystem als Transmittersubstanz an den Synapsen fungiert,ist naheliegend,daß es auch im Gehirn als biochemische Überträgersubstanz wirksam sein kann.Ähnlich verhält es sich mit Dopamin und Serotonin(5,S.18).Die Freisetzung des Noradrenalins aus den Granula der noradrenergen Nervenendigung und der Übertritt in den synaptischen Spalt erfolgt entweder durch Nervenreize oder durch sympathikomimetische Pharmaka.Die biologische Inaktivierung geschieht in erster Linie durch aktiven Rücktransport an der präsynaptischen Membran des Neurons (reuptake).

Die 1960 gemachte Beobachtung,daß es bei Hochdruckkranken mit Reserpinbehandlung in

15 % der Fälle zu einer depressiven Verstimmung kam (5), und die pharmakologische Bedeutung des Reserpin als Substanz, die die Speicherfähigkeit der Granula für Katecholamine aufhebt(31),lassen den Schluß zu,daß die Verringerung der Katecholamine im Gehirn nach Reserpinbehandlung für Verhaltensänderungen verantwortlich ist.Diese Verhaltensänderungen bestehen in der sogenannten Reserpin-Sedation bei Tierversuchen,die bei hohen Reserpindosen in eine kataleptische Starre übergehen kann und im Auftreten depressiver Verstimmungen beim Menschen. Bunney et al.(7) schlossen aufgrung ihrer MHPG-Untersuchungen (Liquor) hypothetisch auf einen gesteigerten Noradrenalinumsatz im Gehirn während der Manie, einen erniedrigten während depressiver Phasen.

Diese und andere Beobachtungen führten zur Katecholaminhypothese der Depression.Aus Tierversuchen und in vitro-Studien geht weiters hervor, daß z.T. tricyclische AD den aktiven neuronalen Rücktransport von Noradrenalin (NA) hemmen,so daß es zu einer Vermehrung des Noradrenalinangebotes am Rezeptor(postsynaptische Membran) kommt. Die Höhe der Vermehrung von NA am Rezeptor scheint durch verschiedene tricyclische AD unterschiedlich stark beeinflußt zu werden: Amitriptylin(mit seiner aus-

geprägten zentralen und peripheren anticholinergen Wirksamkeit) z.B. hemmt den NA-Rücktransport wesentlich geringer als Nortriptylin, ein Desmethylmetabolit des Amitriptylins. Desmethylimipramin zeigt diese Wirkung ebenfalls stärker als die Muttersubstanz Imipramin. Die Dimethylverbindungen (Imipramin- Amitriptylin- Chlorimipramin) wirken vor allem auf die 5 - HT (= Serotonin) -Aufnahme, die Monomethylderivate (Desmethylimipramin, Nortriptylin) auf die NA-Aufnahme.

Chronische Gabe von Imipramin im Tierversuch und beim Menschen führt nach etwa 10-tägiger Dauer zu einer turn-over-Steigerung von NA im Gehirn (5,S.24).Dieser Befund erklärt möglicherweise den späten Eintritt der therapeutischen Wirkung des Imipramin.Klinisch ist vom Amitriptylin der ausgeprägte,rasch einsetzende Dämpfungseffekt bekannt (5,S.41).

Bezüglich der basischen Seitenketten wird bei den AD eine optimale Wirkung mit drei Methylengruppen zwischen dem zentralen Ring und der basischen Aminogruppe erreicht.Verkürzung oder Verzweigung dieser Kohlenstoffkette führt meistens zu einer Abschwächung der thymoleptischen Aktivität (40). Auf den Verlust einer Methylgruppe am basischen Stickstoff, was mit ver-

stärkter Hemmung des reuptake von NA und einer antriebssteigernden Komponente verbunden ist, wurde schon hingewiesen. Weitere Varianten mit einem veränderten Wirkungsspektrum ergeben sich, wenn das basische N-Atom in einen zusätzlichen Ring eingebaut und damit räumlich fixiert ist. Der Wirkungscharakter verändert sich in einzelnen Fällen entweder mehr in Richtung dämpfende oder aber in Richtung antriebsfördernde Wirkung. Entscheidend ist mit großer Wahrscheinlichkeit der Abstand des tricyclischen Ringsystems zum basischen Zentrum (40).

Substanzen mit einem Einbau des basischen N-Atoms in den zusätzlichen Ring sind Danitracen und Mianserin (tetracyclische Substanzen)(Abb.1). Danitracen und Melitracen (Anthracenderivate) weisen im Gegensatz zu den Dibenzapinderivaten (Imipramin) und zu den neuroleptisch wirksamen Phenothiazinderivaten ein planares Ringsystem auf. Die Ausprägung der sterischen Molekülkonfiguration(Winkelung der drei Ringe) ist für die Wirksamkeit der tricyclischen Substanzen von Bedeutung (6,41,44).

1.3 Pharmakologie des Danitracen

Engelhardt (16) untersucht Danitracen(Prüfungsbezeichung WA 335) in einer umfangreichen Arbeit auf seine peripheren histaminantagonistischen, serotoninantagonistischen und atropinartigen Eigenschaften sowie eine Reihe weiterer Wirkungsqualitäten vergleichend mit Cyproheptadin und Pimethixen. Im Hinblick auf eine mögliche Verwendung als AD sind dabei folgende Ergebnisse von Interesse

-In seinen histamin- und serotoninantagonistischen Effekten am glatten Muskel und der Kapillare übertrifft Danitracen nicht nur das Cyproheptadin, sondern auch das Pimethixen.Danitracen zeichnet sich durch eine besonders feste Bindung an den Histamin-und Serotoninrezeptor aus.

-Die peripheren anticholinergen Effekte von Danitracen zeigen eine Abhängigkeit vom Prüfobjekt(verschiedene Tierversuche).

-Die zentralen atropinartigen Eigenschaften von Danitracen sind ausgeprägt.

-Danitracen führt im Gegensatz zu Pimethixen an Katzen wie Cyproheptadin zu einer Potenzierung der von NA ausgelösten Reaktionen.

Kühling et al.(27) untersuchen pharmakologisch die zentralen Wirkungen von Danitracen.Dabei werden folgende Ergebnisse herausgearbeitet:

-Danitracen wirkt im Vergleich zu Cyproheptadin bei Mäusen und Ratten stärker zentral dämpfend.

-Die ebenfalls stärkeren Wirkungen von Danitracen gegen Reserpin und zentrale Tremorineffekte sowie die leichte Verstärkung der d-Amphetaminwirkung lassen auf eine antidepressive Wirkung schließen.

-Die relativ schwachen angsthemmenden Effekte sind möglicherweise mit auf die gefundenen zentralen Antiserotonin-Eigenschaften zurückzuführen.

-EEG-Untersuchungen am wachen Kaninchen zeigten für die Serotoninantagonisten Danitracen und Cyproheptadin eine stärkere Dämpfung der Arousal-Reaktionen,als sie das Neuroleptikum Chlorpromazin verursachte.

Maj et al.(32) weisen in mehreren Arbeiten auf die antagonistische Wirkung von Danitracen,Cyproheptadin und Mianserin auf die durch serotonerge Substanzen hervorgerufene Stimulation des Flexor-Reflexes der spinalen Ratte hin.Es wird eine postsynaptische Serotoninhemmung diskutiert.Die Prüfung des Flexor-Reflexes scheint ein geeignetes Modell zu sein, um die Wirkungen an Serotoninneuronen zu erforschen. Imipramin z.B. antagonisiert den Effekt nicht. Trazodone hat wahrscheinlich einen doppelten Effekt auf das zentrale

Serotoninsystem: In niedrigen Dosen wirkt es als Serotonin-Antagonist, in hohen Dosen durch einen Metaboliten als Serotoninstimulator (33). Danitracen hat eine gesicherte zentrale antiserotonerge Wirkung. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Engelhardt und Kähling et al. (16,27,32).

Aufgrund der pharmakologischen Untersuchungen war von Interesse zu prüfen, ob Danitracen antidepressiv wirksam ist. Die pharmakologischen Hauptwirkungen des Danitracen (Histamin- und Serotonin-Antagonismus) sind allerdings keine für ein AD typische Wirkungsmerkmale.

2. Problemstellung und Zielsetzung

Da Danitracen in einigen pharmakologischen Tests ähnliche Eigenschaften zeigt wie die klassischen tricyclischen Thymoleptika, sollte in einer Doppelblind-Studie gegenüber Amitriptylin geprüft werden, ob Danitracen auch klinisch antidepressiv wirkt.

Soweit möglich, sollten dabei auch Aussagen über das pharmakotherapeutische Wirkungsprofil, vor allem auch im Hinblick auf die Nebenwirkungen, von Danitracen gemacht werden.

Der Nachweis der antidepressiven Wirksamkeit von Danitracen erscheint besonders deshalb interessant, da im Vergleich zu tricyclischen Thymoleptika eine Substanz mit anderer chemischer Struktur und z.T. abweichendem pharmakologischen Profil vorliegt.

3. Patientengut und Methoden

In die als Doppelblinduntersuchung angelegte klinische Behandlung sind 15 weibliche Patienten mit einer depressiven Erkrankung im Alter von 30 bis 60 Jahren einbezogen, die im Nervenkrankenhaus Regensburg stationär eingewiesen waren.
Die Indikation zur antidepressiven Pharmakotherapie ergibt sich aus der nosologischen Einordnung der Krankheitsbilder (10 endogen-monopolare und 5 Spät(Involutions-)-Depressionen) sowie aus der Schwere des Zustandsbilds.
Psychogene (neurotische und reaktive) Depressionen sind in die Untersuchung nicht aufgenommen worden.
Die spätere Aufschlüsselung ergibt, daß 8 Patientinnen mit Danitracen, 7 mit Amitriptylin behandelt worden sind (Tab. 1). Die Behandlungsdauer betrug 20 Tage.

Tabelle 1 : Anzahl,Alter,Körpergröße,Gewicht und nosologische Zuordnung in beiden Gruppen

	Danitracen	Amitriptylin
endogene Depression ICD Nr. 296.10	5 Nr.1,4,8,10,15	5 Nr.2,5,6,9,11
Spät(Invol.)Depress. ICD Nr. 296.11	3 Nr.7,13,14	2 Nr.3,12
Durchschnittsalter	46,4 ± 9,8	43,1 ± 4,8
Körpergröße(durchsch.)	161,4 ± 4,6	163,1 ± 5,2
Körpergewicht (")	64,3 ± 13,5	68,0 ± 9,5

In Bezug auf Anzahl,Alter,Körpergröße,Körpergewicht und Diagnosenverteilung sind die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Es wurden nur solche Patientinnen in die Untersuchung einbezogen,bei denen die ärztliche Aufnahmeuntersuchung und die Laborausgangsuntersuchungen keine Hinweise auf schwere Herz-,Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen,Diabetes mellitus und andere Stoffwechselstörungen ergaben. Auch pathologische klinische Laborwerte waren Ausschließungsgrund.Die Laboruntersuchungen erfolgten vor Beginn,am 10. und am 20.Tag der Behandlung.Bei fraglichen Werten am 20.Tag wurde 1 Woche später eine Kontrolluntersuchung angesetzt.

Die Verlaufsbeobachtung der psychopathologischen Befunde erfolgte mit zwei unterschiedlichen Meßverfahren : Hamilton-Meßskala für Depressionen und Befindlichkeits-Skala nach von Zerssen (BS),s. Anhang. Mit der Hamilton-Meßskala,die in dieser Untersuchung nur einfach bewertet wurde, ist die Arztbeurteilung dokumentiert. Der Hamilton-Fragebogen enthält 22 Symptome bzw. Begriffe, nach denen gefragt wird,wobei vorgegebene,standardisierte Fragen nach einem Scoresystem unterschiedlich bewertet werden.Die scores liegen

zwischen 0 und 2, bzw. zwischen 0 und 4. Die Summe aller Scorewerte wird als Gesamtscore bezeichnet,sie ist ein relatives Maß für den Schweregrad einer Depression.(8,36)
Mit der v.Zerssen-Befindlichkeitsskala findet die Selbstbeurteilung der Patienten Eingang in die Bewertung des therapeutischen Effekts. Um vergleichbare und brauchbare Ergebnisse zu erhalten,wurde das Ausfüllen des Erhebungsbogens unter Aufsicht des Arztes durchgeführt. In der Entscheidung zwischen zwei korrespondierenden(positiv und negativ gehaltenen) Ausdrücken(traurig-heiter,hell-dunkel usf., 28 Paare),sowie in der Möglichkeit,eine indifferente Stellungnahme anzugeben(weder-noch) kann der Verlauf der Stimmungslage festgehalten werden.Die Auswertung für die 2 inhaltlich etwas unterschiedlichen Skalen wurde mit einem durchsichtigen Deckblatt,das eine Markierung für die zu zählenden Punkte aufweist, vorgenommen.
Die Hamilton-Fragebögen wurden am 0.(Aufnahme), 1.3.5.10.und 20.Tag der Untersuchung vom Arzt nach einem ausführlichen Interview ausgefüllt, die BS-Skalen am 0.3.6.9.12.16. und 20.Tag vom Patienten immer jeweils zur gleichen Tageszeit.

Demzufolge wurde unter Einrechnung der Prüfungsabbrüche der Hamilton-Fragebogen während der Gesamtuntersuchung 86mal erhoben, die v.Zerssen-Befindlichkeitsskala 97mal. Der 0.Tag wurde als Ausgangsbefund A in den Tabellen angegeben.

Die Dosierung:3 x 50 mg/die Amitriptylin und 3 x 1 mg/die Danitracen ; es wurde oral in Kapselform verabreicht.Die Chargen waren optisch nicht voneinander zu unterscheiden. Außer antibiotischer Behandlung bei interkurrenten Infekten und Tranquilizern in geringer Dosierung bei Schlafstörungen wurden keine weiteren Medikamente gegeben.

Zur Erfassung der Kernsymptomatik und ihrer Beeinflussung werden aus den Ergebnissen des Hamilton-Fragebogens gesondert tabelliert:(20,30)

Verstimmung (V) als Summenscores der Items:

1 : Stimmungssenkung
2 : Schuldgefühl
3 : Suicid

Hemmung (H) als Summenscores der Items:

7 : Arbeit und Beschäftigung
8 : Hemmung

Erregung und Angst (E+A) als Summenscores der Items:

9 : Erregung
10 : Angst(psychische Symptome)

Die klinischen Laboruntersuchungen umfaßten die Werte für Hämoglobin, Erythrocyten, Leukocyten und das Differentialblutbild, sowie für Gesamt-Cholesterin, Gesamt-Bilirubin, Kreatinin (Serum), SGOT, SGPT und alkalische Phosphatase. Sie wurden als Ausgangsbefund, am 10. und am 20. Untersuchungstag ermittelt. Weiters wurden für jeden Patienten Verlaufskontrollen für Pulsfrequenz, Blutdruck (RR) und Gewicht durchgeführt. Die klinischen Beobachtungen werden vervollständigt durch die Dokumentation der Behandlungsabbrüche, der Begleitsymptomatik, der Begleitdiagnosen und der Nebenwirkungen.

4. Ergebnisse

4.1. Wirkungsvergleich anhand der Gesamtscores

Zur Darstellung von Wirkungseintritt und therapeutischem Erfolg werden für beide Meßverfahren die Gesamtscores für alle Patienten an den jeweiligen Erhebungstagen durch Addition ermittelt und Mittelwerte und Standardabweichung bestimmt. (Tab. 2,3) Die Prüfungsabbrüche sind nicht berücksichtigt(zwei). Abb. 2 und 3 zeigen die Ergebnisse als graphische Darstellung.

Tab. 2 : Hamilton-Gesamtscore,Mittelwerte (13 Pat.)

Tag	A	1.	3.	5.	10.	20.	±s
Danitracen	35,3	31,7	22,9	16,7	10,6	9,6	± 6,3
Amitriptylin	31,2	26,5	15,8	8,0	10,3	9,3	

Tab. 3 : v.Zerssen(BS)-Gesamtscore,Mittelwerte(13 Pat.)

Tag	A	3.	6.	9.	12.	16.	20.	±s
Danitracen	43,4	30,0	24,7	20,7	14,7	12,9	9,7	±9,8
Amitriptylin	43,8	21,3	11,8	8,5	9,5	10,0	8,3	

(A : Ausgangsbefund, Tag vor der Untersuchung)

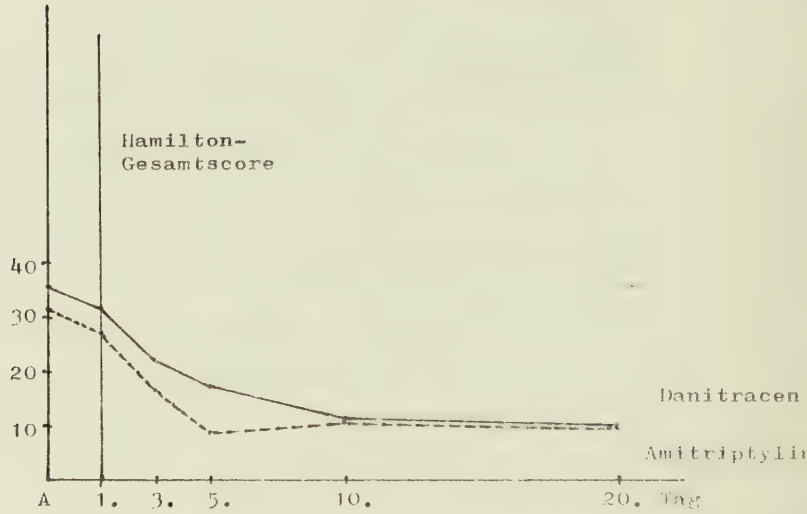


Abb. 2 : Hamilton-Gesamtscore(Mittelwerte) für beide Gruppen während des Behandlungsverlaufs

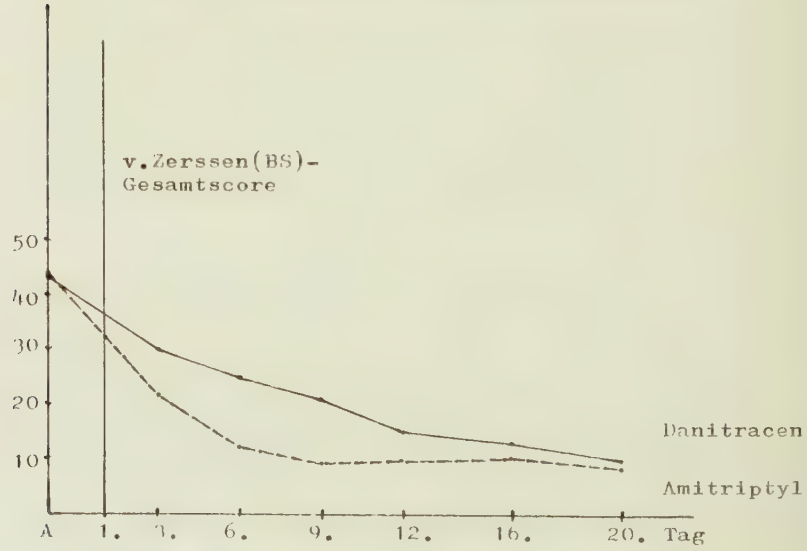


Abb. 3 : v.Zerssen(BS)-Gesamtscore(Mittelwerte) für beide Gruppen während des Behandlungsverlaufs

Als Ergebnis kann festgehalten werden:

- Die beiden Untersuchungsgruppen (Danitracen und Amitriptylin) sind bezüglich der Ausgangsbefunde im v.Zerssen(BS)-Gesamtscore als homogen zu bewerten, im Hamilton dagegen nicht. Die Ausgangswerte für Amitriptylin liegen leicht unterhalb der Danitracen-Gruppe.
- Danitracen besitzt als Psychopharmakon eine ebenso starke antidepressive Wirksamkeit wie Amitriptylin.
- Unter beiden Medikationen findet eine rasche Besserung statt, die anfänglich unter Amitriptylin deutlicher in Erscheinung tritt als unter Danitracen ; sie ist jedoch nicht signifikant.
- Die Amitriptylin-Gruppe schneidet sowohl in der Selbstbeurteilung der Patienten (v.Zerssen-BS) als auch nach der Arztbeurteilung (Hamilton) in Hinsicht auf den therapeutischen Effekt etwas günstiger ab als die Danitracen-Gruppe.
- Gegen Ende der Behandlung lassen sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit der Präparate konstatieren.
- Danitracen ist bereits in der Dosierung von 3 x 1 mg/die antidepressiv wirksam.

4.2 Einzelfallbetrachtung, Vergleich Hamilton-v.Zerssen(BS)

Die Einzelfallverlaufsstudien (Tab. 4, 5) geben genauere Hinweise auf das Ausmaß der Besserung während der Behandlung.Drei Patienten der Danitracen-Gruppe(Fall Nr.4,10,15) zeigen sowohl in der Arzt- als auch in der Selbstbeurteilung höhere Endwerte als die übrigen.In der Amitriptylin-Gruppe sind es 2 Fälle (Nr.9,12).Fall Nr. 9,10 und 12 zeigen anfänglich Besserung,gegen Ende wieder Verschlechterung.Arzt- und Selbstbeurteilung differieren,bezogen auf den Einzelfall, nicht erheblich.Bei ca. zwei Drittel der Behandelten ist also ein befriedigender Erfolg zu verzeichnen.Dies Ergebnis deckt sich mit der klinischen Endbeurteilung (siehe Tab. 8).
Eine Gegenüberstellung von endogenen Depressionen und Spät(Involutions)-Depressionen wird angesichts der geringen Fallzahlen nicht vorgenommen.

Die Hamilton-Gesamtscores pro Einzelfall (Abb.4, 5) zeigen die rasche Besserung in den ersten Behandlungstagen mit dem etwas deutlicheren Effekt unter Amitriptylin.In der Danitracen-Gruppe liegt Fall 1 niedriger und senkt den Mittelwert in der Anfangsphase.Je 1 Fall in beiden Gruppen verschlechtert sich deutlich wieder zum 20.Tag.Für die Amitriptylin-Gruppe ergeben sich besonders günstige Werte am 5. Tag.

Tab. 4 : Hamilton-Gesamtscores, Verlaufsangaben im einzelnen Fall (ohne Behandlungsabbrüche, 11, 14)

Danitracen	Fall Nr.	A	1.	3.	5.	10.	20. Tag
endogene Depression	1	24	23	12	7	10	5
	4	37	34	29	16	13	13
	8	35	32	24	25	10	6
	10	45	38	27	19	14	27
	15	34	34	25	20	15	11
Spät-Depression	7	41	32	21	17	3	2
	13	31	29	22	13	9	2
Amitriptylin							
endogene Depression	2	26	25	16	14	14	2
	5	29	21	11	4	1	1
	6	28	26	25	5	1	0
	9	31	28	7	4	13	16
Spät-Depression	3	36	27	11	10	15	3
	12	37	32	25	11	18	34

Tab. 5 : v.Zerssen(BS)-Gesamtscores,Verlaufsangaben im einzelnen Fall(ohne Behandlungsabbrüche,11,14

Danitracen	Fall Nr.	A	3.	6.	9.	12.	16.	20.Tag
endogene Depression	1	32	11	5	6	6	6	5
	4	44	45	34	33	28	16	19
	8	47	28	51	19	14	8	11
	10	50	42	26	13	20	26	14
	15	42	39	28	21	21	13	11
Spät-Depression	7	44	19	8	9	1	2	1
	13	45	26	21	44	13	19	7
Amitriptylin	2	46	32	21	20	7	6	0
endogene Depression	5	51	17	0	3	0	0	0
	6	39	37	10	0	0	2	2
	9	44	15	2	5	9	21	7
Spät-Depression	3	30	10	20	10	24	13	7
	12	53	17	18	13	17	18	34

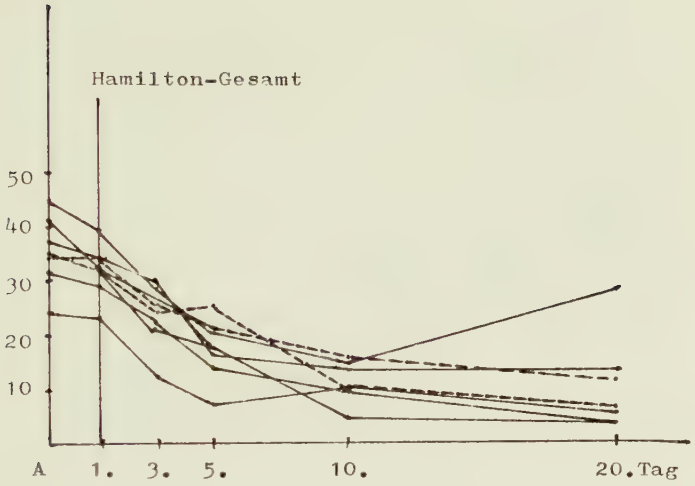


Abb. 4 : Hamilton-Gesamtscore pro Einzelfall
(Danitracen,7 Pat.,gestrichelt:Pat.8,15)

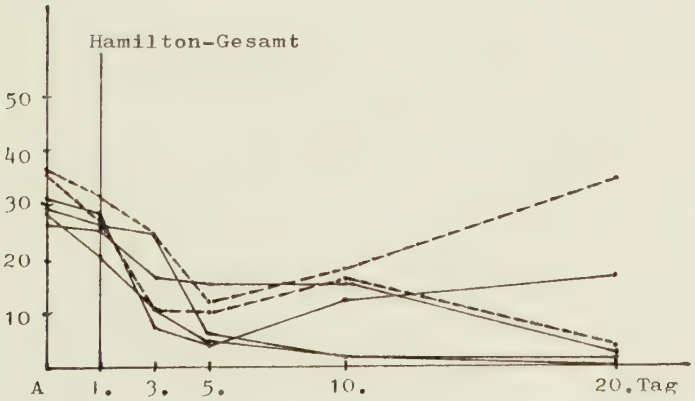


Abb. 5 : Hamilton-Gesamtscore pro Einzelfall
(Amitriptylin,6 Pat.,gestrichelt:Pat.3,12)

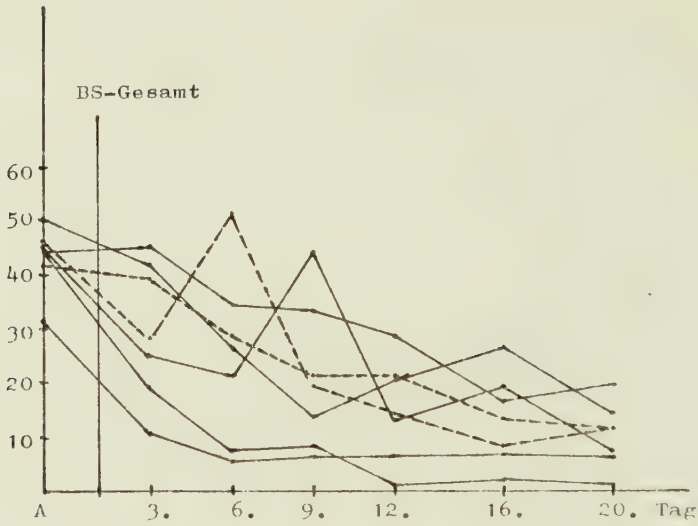


Abb. 6 : v.Zerssen(BS)-Gesamtscore pro Einzelfall
(Danitracen,7 Pat.,gestrichelt:Pat. 8,15)

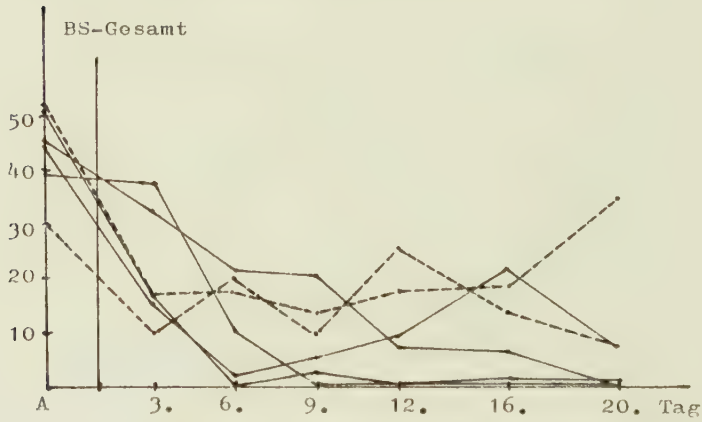


Abb. 7 : v.Zerssen(BS)-Gesamtscore pro Einzelfall
(Amitriptylin,6 Pat.,gestrichelt:Pat.3,12)

Die v.Zerssen-Gesamtscores pro Einzelfall (Abb.6,7) zeigen demgegenüber eine größere Schwankungsbreite sowohl innerhalb der einzelnen Verläufe,als auch der Verläufe zueinander.Auf die möglichen Ursachen ("weicheres" Erhebungsverfahren,Unsicherheit der Patienten im Umgang mit der Selbstbeurteilung der Befindlichkeit) wird in der Diskussion eingegangen.

4.3 Beeinflussung der Zielsymptome

Gemäß dem Bestreben,die antidepressiv wirksamen Psychopharmaka einem klinischen Wirkungstyp zuzuordnen,werden für die vorliegende Untersuchung Summenscores zusammengefaßter Items aus der Hamilton-Meßskala für Depressionen aufgelistet (s.Seite 15).

Tabelle 6 und 7 zeigen die Verläufe der Summenscores zusammengefaßter Items für jeden Patienten. Zum einen ist rechts die Beurteilung der Zielsymptome mit

Gebessert: +
Verschlechtert: -

Gleich geblieben,nicht beeinflußt: =

dokumentiert,wobei gebessert und verschlechtert nur angegeben wird,wenn gegenüber dem Ausgangsbefund mindestens 3 Punkte Differenz bestehen.

Zum anderen wird die Endbeurteilung eingetragen, die unmittelbar nach Abschluß der medikamentösen Behandlung erfolgte.Es scheinen alle 15 Fälle auf (einschließlich abgebrochene Behandlungen).
Als Ergebnis kann festgehalten werden:

In der Danitracen-Gruppe bessern sich die Zielsymptome wie folgt:

V : gebessert bei 7 von 8 Patientinnen
H : " bei 6 " 8 "
E+A : " bei 5 " 8 "
Umgekehrt ist bei : 1 von 8 keine Stimmungsaufhellung
2 von 8 keine Antriebssteigerung
3 von 8 keine sedierende Wirkung
festzustellen.

In der Amitriptylin-Gruppe bessern sich:

V : gebessert bei 5 von 7 Patientinnen
H : " bei 3 " 7 "
E+A : " bei 4 " 7 "

Das Zielsymptom Verstimmung erfährt demzufolge eine ausreichende Besserung unter beiden Medikationen.Das Zielsymptom Hemmung wird durch Danitracen etwas günstiger beeinflußt als durch Amitriptylin,was den vorsichtigen Schluß zuläßt,daß die antriebssteigernde Komponente bei Danitracen

Tab. 6 : Summenscores zusammengefaßter Items (Zielsymptome) aus der Hamilton-Meßskala für Depressionen (Danitracen-Gruppe, 8 Pat.)

Pat-Nr.		A	1.	3.	5.	10.	20.	Beurteilg.	klin. Endbeurtlg.
	V	4	3	1	0	1	0	V +	
1	H	4	4	0	0	1	0	H +	gut
	E+A	1	2	0	1	2	1	E+A =	
	V	9	6	6	3	3	3	V +	fraglich,
4	H	6	6	6	3	4	3	H +	ungenügend
	E+A	5	4	3	1	1	1	E+A +	
	V	10	6	2	1	1	0	V +	
7	H	6	6	4	4	0	0	H +	sehr gut
	E+A	4	4	4	2	1	0	E+A +	
	V	7	7	3	3	0	1	V +	
8	H	4	4	3	4	1	0	H +	mäßig
	E+A	4	1	3	2	1	0	E+A +	
	V	11	9	4	3	1	4	V +	
10	H	7	6	4	4	1	4	H +	ungenügend
	E+A	5	5	4	2	0	3	E+A =	
	V	4	4	2	1	0	0	V +	
13	H	6	5	5	3	2	0	H +	sehr gut
	E+A	5	5	4	1	1	1	E+A +	
	V	5	5	6	4			V =	
14	H	7	6	6	7	Behand-lungs-Abbruch		H =	ungenügend
	E+A	5	5	4	3			E+A =	
	V	8	8	6	5	4	3	V +	
15	H	4	4	4	4	2	2	H =	gut
	E+A	5	4	4	3	4	1	E+A +	

Tab. 7 : Summenscores zusammengefaßter Items (Zielsymptome) aus der Hamilton-Meßskala für Depressionen (Amitriptylin-Gruppe,7 Pat.)

Pat-Nr.	A	1.	3.	5.	10.	20.	Beurteilg.	Klin.End-beurtlg.
	V 4	4	3	2	0	0	V +	
2	H 3	5	4	4	3	0	H +	gut
	E+A 4	3	1	1	1	0	E+A +	
	V 8	5	1	2	3	1	V +	
3	H 2	2	1	2	2	0	H =	mäßig
	E+A 5	3	2	0	1	0	E+A +	
	V 7	4	3	0	0	0	V +	
5	H 6	4	2	0	0	0	H +	sehr gut
	E+A 3	2	1	0	0	0	E+A +	
	V 7	7	6	2	0	0	V +	
6	H 5	5	3	0	0	0	H +	sehr gut
	E+A 3	2	4	0	0	0	E+A +	
	V 4	3	0	0	0	1	V +	
9	H 5	4	1	0	2	3	H =	gut
	E+A 4	3	1	1	2	2	E+A =	
	V 3	5	3	2	Behand-		V =	
11	H 3	4	5	4	lungs-		H =	ungenügend
	E+A 2	3	2	4	Abbruch		E+A =	
	V 8	7	4	1	2	6	V =	
12	H 6	6	5	2	3	5	H =	ungenügend
	E+A 5	5	4	1	2	4	E+A =	

stärker ausgeprägt ist.Das Zielsymptom Erregung und Angst zeigt in 4 bzw. 5 Fällen eine ausreichende Besserung,so daß bezüglich des sedierenden Effekts keine Unterschiede zwischen den Substanzen anzunehmen sind. Anzumerken ist,daß unter den Patientinnen kaum agitierte Depressionen anzutreffen waren, was die relativ niedrige Besserungsquote beim Zielsymptom E+A erklärt.

Das Ergebnis insgesamt spricht also dafür,daß das Wirkungsprofil von Danitracen in der Mitte zwischen Amitriptylin-Typ (depressionslösende und dämpfende Wirkung) und Imipramin-Typ (depressionslösende und psychomotorisch leicht aktivierende Wirkung) einzuordnen ist. Es entspricht damit klinisch wahrscheinlich dem Dimetacrin,das nach Benkert/Hippius zwischen Amitriptylin und Imipramin eingereiht wird, sowie dem Melitracen (5).

4.4 Klinische Endbeurteilung und Versagerquote

Tabelle 8 zeigt die Anzahl der Fälle mit befriedigendem und ungenügendem Erfolg nach dem klinischen Eindruck (Endbeurteilung unmittelbar nach Ende der Behandlung).

Tab. 8 : Klinische Endbeurteilung (15 Fälle)

	sehr gut	gut	mäßig	ungenügend
Danitracen	2	2	1	3
Amitriptylin	2	2	1	2

Bei 5 Patienten der Danitracen-Gruppe war der Erfolg befriedigend, 2 Fälle zeigten keine Besserung, eine Behandlung mußte abgebrochen werden.

In den beiden Prüfungsabbrüchen kam es zur Symptomprovokation mit Aktivierung von halluzinatorischer Wahnstimmung und Beziehungsideen (1 x unter Danitracen, 1 x unter Amitriptylin). Die Prüfungsabbrüche stehen in sicherem Zusammenhang mit der AD-Medikation.

Behandlungsabbrüche:

Pat.14 (Danitracen):

56 jährige Frau: schwere Involutionsdepression mit Beeinträchtigungsideen, am 7. Tag Behandlungsabbruch, da sich eine Zunahme der Verstimmtheit und eine Aktivierung der Wahnbildung einstellte.

Pat.11 (Amitriptylin):

45 jährige Frau mit endogener Depression, am 7. Tag Auftreten einer Wahnsymptomatik mit Beziehungsideen, Abbruch der Behandlung am 9. Tag.

Die Versagerquote ist also mit 5 von 15 Fällen oder ca. 30 % einzuschätzen, was den Angaben aus der Literatur entspricht (25).
Vergleichend ergibt sich eine deutliche Übereinstimmung der Verlaufsangaben in den Tabellen 4 und 5 sowie 6 und 7 mit der klinischen Endbeurteilung im Einzelfall.

4.5 Klinische Laborwerte

Im folgenden sind die Werte für Hämoglobin, Erythrocyten, Leukocyten, das Differentialblutbild, Gesamt-Cholesterin, Gesamtbilirubin, Kreatinin (Serum) und die Transaminasen getrennt nach Untersuchungsgruppen tabellarisch zusammengestellt. Behandlungsabbrüche-(2)-sind nicht mitberechnet worden. Angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen. In der Danitracen-Gruppe sind jeweils 7, in der Amitriptylin-Gruppe jeweils 6 Einzelwerte enthalten.

Tab.9: Hämoglobin

	Danitracen	Amitriptylin
A	13,43 ± 1,1	13,6 ± 0,78
10.T.	13,46 ± 1,14	14,1 ± 0,71
20.T.	13,5 ± 0,72	13,8 ± 0,77

Tab.10: Erythrocyten

	Danitracen	Amitriptylin
A	4,39 ± 0,39	4,47 ± 0,23
10.T.	4,40 ± 0,45	4,55 ± 0,20
20.T.	4,51 ± 0,30	4,63 ± 0,18

Tab.11 :Leukocyten (angegebene Mittelwerte und Standardabweichungen sind mit dem Faktor 100 zu multiplizieren)

	Danitracen	Amitriptylin
A	70,57 ± 20	49,67 ± 15,77
10.T.	67,71 ± 31,36	64,33 ± 20,33
20.T.	59,43 ± 12,35	61,67 ± 17,95

Bemerkung: Abnahme der absoluten Leukocytenzahl zum 20.Tag in der Danitracen-Gruppe, bei Amitriptylin Zunahme

Differentialblutbild

Für Myelocyten,Jugendliche und atypische Formen sowie für Eosinophile,Basophile und Monocyten ergeben sich unauffällige Werte bei allen 13 Patientinnen.Auch für Stabförmige,Segmentkernige und Lymphocyten sind keine signifikanten Blutbildveränderungen nachweisbar.(Tab. 14)

Gesamt-Cholesterin,Gesamt-Bilirubin und Kreatinin (Serum) zeigen weder im Einzelfall noch bei der statistischen Auswertung auffällige Abweichungen oder Tendenzen.(Tab. 15)

Transaminasen

Bei einer Patientin wurde ein Transaminasenanstieg über die obere Normgrenze im Verlauf der Behandlung beobachtet.Aufgrund der zu Beginn bereits erhöhten SGPT kann ein vorbestehender Leber-

schaden nicht ausgeschlossen werden.Als Begleitmedikation wurden nur geringe Dosen Mogadan und Adumbran zur Linderung der Schlafstörungen gegeben.Da die Patientin Danitracen erhalten hatte,ist eine genaue Beobachtung der Transaminasenveränderungen von Interesse.

Pat.Nr. 10 :	Ausgangsbef.	10.Tag	20.Tag
SGOT(mU)	6	24	22 (Norm bis 18)
SGPT(mU)	25	37	29 (Norm bis 22)
alkal. Phosphatase(mU)	88,5	182	166 (60 bis 170)

Tab. 12 : SGOT

	Danitracen	Amitriptylin
A	9,29 ± 4,54	17,0 ± 17,92
10.T.	12,43 ± 7,21	12,33± 3,27
20.T.	10,57 ± 4,76	12,17± 1,83

Bemerkung:unter Danitracen leichte Zunahme der Werte,unter Amitriptylin Abnahme und Stabilisierung

Tab. 13 : SGPT

	Danitracen	Amitriptylin
A	12,57 ± 6,35	19,83 ± 28,67
10.T.	13,43 ± 11,46	10,67 ± 5,01
20.T.	11,43 ± 5,0	11,17 ± 2,64

Bemerkung:leichte Zunahme unter Danitracen am 10.Tag,hohe Standardabweichung bei Amitriptylin

Tab. 14 : Differentialblutbild

	Danitracen	Amitriptylin
Stabförmige		
A	1,29 ± 1,11	1,00 ± 1,10
10.	0,71 ± 0,95	1,17 ± 0,75
20.	1,14 ± 1,07	0,67 ± 0,82
Segmentkernige		
A	61,14 ± 13,31	57,0 ± 7,80
10.	63,00 ± 9,80	63,0 ± 9,51
20.	61,00 ± 8,39	58,0 ± 13,27
Eosinophile		
A	3,43 ± 4,43	1,67 ± 1,21
10.	3,00 ± 2,89	2,00 ± 1,26
20.	2,57 ± 1,81	2,67 ± 2,34
Basophile		
A	1,00 ± 0,82	0,83 ± 0,75
10.	0,71 ± 0,76	1,00 ± 1,67
20.	0,43 ± 0,79	0,67 ± 0,82
Monocyten		
A	3,57 ± 2,23	4,33 ± 1,75
10.	2,86 ± 2,41	3,17 ± 2,23
20.	4,29 ± 2,06	3,67 ± 1,03
Lymphocyten		
A	29,57 ± 9,41	35,17± 7,41
10.	29,71 ± 7,63	29,67± 7,69
20.	30,57 ± 7,09	34,50± 11,54

Tab. 15 :Gesamt-Cholesterin,Gesamt-Bilirubin, Kreatinin(Serum)

	Danitracen	Amitriptylin
Gesamt-Cholesterin		
A	229,7 ± 43,9	222,7 ± 28,1
10.	243,0 ± 52,67	245,5 ± 70,4
20.	222,1 ± 38,2	253,0 ± 49,4
Gesamt-Bilirubin		
A	0,47 ± 0,28	0,47 ± 0,22
10.	0,36 ± 0,12	0,39 ± 0,23
20.	0,38 ± 0,10	0,49 ± 0,14
Kreatinin(Serum)		
A	0,98 ± 0,17	0,85 ± 0,09
10.	0,84 ± 0,13	0,82 ± 0,14
20.	0,87 ± 0,11	0,78 ± 0,13

4.6 Pulsfrequenz,Blutdruck(RR),Gewicht

Mit der Erhebung der Hamilton-Fragebogen wurden jeweils Pulsfrequenz,Blutdruck(RR) und Gewicht gemessen.Es zeigten sich keine auffälligen Verschiebungen.Vereinzelt wurde in der Amitriptylin-Gruppe eine Blutdrucksenkung zu Beginn der Behandlung beobachtet.

Tab. 16 :Pulsfrequenz(Danitracen(D)und Amitriptylin(A))

(D)	Pat.Nr.	A	1.	3.	5.	10.	20.
	1	84	76	80	84	76	96
	4	100	104	92	92	96	92
	7	80	84	92	94	92	80
	8	96	92	84	92	96	92
	10	96	92	92	96	96	92
	13	88	92	92	96	92	96
	14	84	88	88	92	Abbruch	
	15	96	92	96	92	88	92
(A)	2	84	80	88	76	84	80
	3	80	84	88	80	80	84
	5	96	96	88	92	88	92
	6	100	92	100	96	96	92
	9	100	112	112	116	120	108
	11	88	92	72	72	Abbruch	
	12	84	84	84	80	84	112

Bemerkung:Das Niveau der Frequenzen ist erhöht.

Tab. 17 : Blutdruck(RR)

Pat.Nr.	A	1.	3.	5.	10.	20.
Danitracen						
1	115/80	160/110	140/80	135/80	135/85	140/85
4	115/85	120/85	130/90	120/80	125/90	130/85
7	125/85	125/80	125/85	120/80	110/75	120/80
8	120/80	130/85	130/90	135/90	130/80	125/85
10	130/80	135/85	135/85	130/80	140/90	135/80
13	170/90	165/90	160/85	170/90	160/85	180/90
14	120/80	125/80	130/80	125/85	Abbruch	
15	150/85	160/85	170/90	160/90	155/85	160/80
Amitriptylin						
2	140/80	130/80	140/90	135/80	145/80	140/85
3	120/80	115/70	135/80	120/75	105/75	130/80
5	130/80	140/85	135/85	130/75	140/90	135/85
6	110/80	115/80	125/85	120/80	120/85	120/80
9	120/85	140/80	145/90	145/90	160/85	150/90
11	135/85	120/75	120/85	120/85	Abbruch	
12	120/75	115/80	125/80	120/80	125/85	130/80

Tab. 18 :Körpergewicht und Körpergröße

Pat.Nr.	A	1.	3.	5.	10.	20.	Zunahme in kg	Größe in cm
Danitracen								
1	44,5	44,6	44,8	45,5	46,5	47,5	+ 3,0	163
4	46,5	46,5	46,6	46,6	46,8	47,7	+ 1,2	166
7	60,5	60,9	61,3	62,9	64,3	64,0	+ 3,5	163
8	69,5	69,5	69,7	70,0	70,9	72,1	+ 2,6	161
10	68,0	68,0	68,3	68,5	69,1	69,3	+ 1,3	166
13	75,3	75,3	75,4	75,6	75,7	76,1	+ 0,8	152
14	65,8	65,8	65,9	66,1	Abbruch			158
15	84,0	84,0	84,1	84,1	84,2	84,4	+ 0,4	162
Amitriptylin								
2	65,3	65,8	65,9	66,0	66,1	67,3	+ 2,0	162
3	54,5	54,6	54,9	54,7	54,7	59,3	+ 2,8	167
5	83,0	83,1	83,1	83,2	83,3	83,2	+ 0,2	172
6	71,0	71,0	71,1	71,1	71,2	71,3	+ 0,3	158
9	67,5	67,5	67,8	68,2	68,3	68,9	+ 2,4	160
11	75,0	75,1	75,2	75,5	Abbruch			165
12	60,0	60,1	60,4	60,8	61,3	60,8	+ 0,8	158

Bemerkung: Gewichtszunahme unter beiden Antidepressiva

4.7 Begleitsymptomatik, Nebenwirkungen, Begleitdiagnosen

Die Angaben in Klammern sind die Patientan-Nummern.

Begleitsymptomatik und Nebenwirkungen:

Danitracen-Gruppe:

Magenbeschwerden,Einschlafstörungen (1)

Symptomprovokation (Wahnstimmung) (14)

Mundtrockenheit,Akkomodationsstörungen (10)

Transaminasenveränderungen über die Norm (10)

Amitriptylin-Gruppe:

Druckgefühl im Kopf,Schwindelgefühle (2)

Kopfschmerzen,Schwindel (3)

Obstipation (5,12)

Mundtrockenheit (11)

Symptomprovokation(Wahnstimmung) (11)

Begleitdiagnosen:

Danitracen-Gruppe:

Trichomoniasis,Tablettenabusus,Untergewicht(1)

rezidivierende Harnwegsinfekte (4)

Coxarthrose (8),Menstruationsstörungen (10)

Hypertonie,Adipositas (13),Schwerhörigkeit (14)

Amitriptylin-Gruppe:

hypotone Blutdruckschwankungen (3)

Salmonellosis (5), Harnwegsinfekt (6),Struma-rezidiv (9),Zustand nach Cholecystektomie(12)

5. Diskussion

Aufgrund der vorgelegten Untersuchungsergebnisse an einer kleinen Zahl depressiver Patienten wurde eine gleich gute antidepressive Wirkung mit Danitracen wie mit Amitriptylin gefunden. Sie steht in Übereinstimmung mit einer Multicenter-Studie an über 100 Patienten (35).

In der vorliegenden Studie wurde versucht herauszufinden, welche Zielsymptome durch Danitracen besonders beeinflußt werden. Dabei zeigte sich, daß die Hemmung durch Danitracen etwas günstiger beeinflußt wird als durch Amitriptylin, während Stimmung, Erregung und Angst sich nicht zwischen den beiden Medikamenten unterscheiden. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, wieweit die antriebsteigernde Komponente beim Danitracen stärker als beim Amitriptylin ausgeprägt ist. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß Amitriptylin in einer relativ hohen Anfangsdosierung von 3 x 50 mg/die gegeben wurde, wobei stark sedierende Eigenschaften beobachtet werden. Danitracen dagegen ist in einer Dosis von 3 x 1 mg/die das Antidepressivum, das in der geringsten Dosis antidepressive Wirkungen zeigt. Dies könnte beim Danitracen evtl. mit der besonders starken Serotoninrezeptorbindung zusammenhängen, auf die Engelhardt (16) schon früher hinwies. Die ähnliche chemische Struktur von Mianserin (s. Abb. 1) weist wie

Danitracen starke serotonin-, aber auch histaminantagonistische Eigenschaften auf.(19) Doch wird vom Mianserin eine ungefähr 20x höhere Dosierung für einen antidepressiven Effekt benötigt. Eine weitere Parallele zwischen Mianserin und Danitracen ergibt sich auch aus dem ähnlichen EEG-Reaktionstyp beider Substanzen, die von Saletu et al. (38) für das Danitracen bestimmt wurde.(26)
Der Nachweis des antriebssteigernden Effekts vom Danitracen würde es zulassen, das Wirkungsspektrum etwa gleichrangig mit Dimetacrin und Melitracen zwischen Imipramin-Typ und Amitriptylin-Typ einzureihen. Das könnte auch in Übereinstimmung stehen mit der planaren Ringstruktur von Danitracen, Melitracen (Anthracenderivate) und Dimetacrin (nicht ganz planar,Acridanderivat). Da Substanzen mit einem Einbau des basischen N-Atoms in den zusätzlichen Ring (Danitracen,Mianserin) ihren Wirkungscharakter aber sowohl in Richtung Antriebsförderung als auch in Richtung Dämpfung ausprägen können (40), bleibt die Erforschung genauerer Zusammenhänge weiteren speziellen biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen vorbehalten.

Methodisch ist zur Erfassung der Befindlichkeit nach den v.Zerssen-Skalen zu sagen, daß die Patientinnen eine krankheitsunabhängige Unsicherheit im Umgang mit der Selbstbeurteilung aufwiesen. Es wurde versucht, die Ungewohnheit solcher Aufgabe durch Erklärung vor dem Ausfüllen zu vermindern. Wie auch die Ergebnisse zeigen (Tab.8,9), sind die Verläufe durch relativ extreme Veränderungen gegenüber den Hamilton-Verlaufskurven (Tab.6,7) gekennzeichnet. Insgesamt scheint die v.Zerssen-BS-Skala das "weichere" Meßinstrument zu sein; besonders im Hinblick auf Mittelwertberechnungen bei einer kleinen Gruppe von Testpersonen geben zufällig aufeinandertreffende größere Schwankungen ein ungenaues Bild. Hiervon ist auch der niedrige Endsummenscore betroffen (BS). Er ist nicht Ausdruck für hypomanische Nachschwankungen oder manische Zustandsbilder.

Die Angaben zur klinischen Endbeurteilung zeigen eine Versagerquote von ca. 30 %. Nach Angaben in der Literatur ist sie mit 10-30 % anzusetzen (25).Sie zeigt in vorliegender Untersuchung auch deshalb einen hohen Wert, weil die Prüfungsabbrüche mit eingerechnet sind.

In vorliegender Untersuchung kommt es zu einem relativ hohen Niveau der Pulsfrequenzen für

beide Substanzen (Tab.16).Fenner et al. (18) erwähnen Sinustachycardien als Folge eines cholinolytischen Effekts der AD, andere Autoren (2) kommen zu dem Schluß, daß die tricyclischen AD durch Abnahme der Überleitungsgeschwindigkeit Rhythmusstörungen bedingen.(15) Mit einer Beeinflussung cholinerger und adrenerger Regulationen am Herzen ist daher auch unter Danitracen-Medikation zu rechnen.

Die beobachteten Gewichtszunahmen können insofern mit der AD-Wirkung in Zusammenhang gebracht werden, als die für die depressive Erkrankung typische Appetitlosigkeit im Verlauf der Behandlung abnimmt, und die sich normalisierende Essensaufnahme zur Gewichtssteigerung führt.

Die übrigen vegetativen Nebenwirkungen traten als Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen und Obstipation sowie geringe Blutdrucksenkung bei Einzelfällen in Erscheinung. Diese Nebenwirkungen sind auf die anticholinerge Wirksamkeit der untersuchten Substanzen zurückzuführen.

Interessant erscheint die Beobachtung, daß es unter Danitracen zu Transaminasenveränderungen kommt. Die in vorliegender Untersuchung gemachte Beobachtung eines Anstiegs der SGOT und SGPT findet ihre Bestätigung in Einzelfällen einer größeren Untersuchung (35).

Tab.19 SGPT,Mittelwertsvergleich bei einer Studie an 116 Pat.

	Danitracen	Amitriptylin
A	12,01 ± 10,63	11,71 ± 11,47
10.T.	12,56 ± 9,38	9,77 ± 5,91
20.T.	12,93 ± 10,27	10,78 ± 6,41

Bemerkung: bei der statistischen Berechnung finden sich keine Signifikanzen, anzumerken ist jedoch ein leichter Anstieg der Werte in der Danitracen-Gruppe und ein leichter Abfall in der Amitriptylin-Gruppe.

Ebenso berichtet Benedikter in dem Bericht der klinischen Pharmakologie über Danitracen der Herstellerfirma (4), daß alle Leberwerte bis auf einen im Bereich der Norm liegen, sich jedoch ein Trend nach oben zeigt. In einem Fall mit möglicherweise vorgeschädigter Leber steigen die SGOT auf 24 und die SGPT auf 44 mU/ml bei Ausgangswerten von 14,7 bzw. 22,7 mU/ml. Benkert/Hippius (5) weisen auf die Gefahr einer intrahepatischen Cholestase unter tricyclischen Psychopharmaka hin, die in einzelnen Fällen ein solches Ausmaß erreichen kann, daß es zu einem intrahepatischen Verschlußikterus kommen kann. Danitracen scheint nach einer Untersuchung des Iphar-Institutes München (unveröffentlichte Studie, Mitteilung des Präparateherstellers) einen

hepatozellulären Transaminasenanstieg zu verursachen. Steigende Dosen Danitracen bewirken bei ca. der Hälfte der gesunden Probanden Transaminasenerhöhungen, die nach Absetzen des Präparates wieder rückläufig sind. Dies würde in Einklang stehen mit der Beobachtung von Dujovne et al.(13) , die nach der Methode elektronenmikroskopischer Oberflächenbeurteilung "direkte" Leberzellschädigungen bei Chlorpromazin und Halothan erkennen, wobei Chlorpromazin die Zellen zerstört, Halothan die Oberfläche verändert. Eine weitere Untersuchung der Autoren (14) weist Leberzellschädigungen auch für Chlomipramin, Nortriptylen, Amitriptylin, Imipramin und Doxepin (in abnehmender Reihenfolge) nach. Da Nebenwirkungen auf das Lebergallengangssystem vermehrt bei den neuroleptisch wirksamen tricyclischen Substanzen (5) beobachtet worden sind, wäre eine Fragestellung interessant, die davon ausgeht, ob die stereochemische Konfiguration (Winkelung der Moleküle) einen Einfluß auf die Intensität leberzellverändernder Vorgänge hat.

6. Zusammenfassung

In einer klinischen Doppelblinduntersuchung an 15 weiblichen Patienten mit einer depressiven Erkrankung (ICD-Nr. 296.1) wird die antidepressive Wirksamkeit der klinisch zu erprobenden Substanz Danitracen mit Amitriptylin verglichen. Der klinische Verlauf wird mit der Hamilton-Meßskala für Depressionen und der v.Zerssen-Befindlichkeitsskala gemessen. Danitracen (3 x 1 mg/die) und Amitriptylin (3 x 50 mg/die) zeigen eine gleichstarke antidepressive Wirksamkeit. Am Ende des Untersuchungszeitraumes (20 Tage) zeigt die Danitracen-Gruppe eine günstigere Beeinflussung des Zielsymptoms Hemmung, die Zielsymptome Verstimmung sowie Angst und Erregung werden von beiden Antidepressiva gleichermaßen gebessert. Daraus und aus stereochemischen und klinischen Vergleichen mit anderen tricyclischen Antidepressiva (Dimetacrin,Melitracen) wird gefolgert, daß das Wirkungsprofil von Danitracen zwischen Imipramin-Typ und Amitriptylin-Typ eingeordnet werden kann. Neben vegetativen Nebenwirkungen sind die Transaminasenveränderungen, die bei Gabe von Danitracen beobachtet werden, unter dem Aspekt der Leberzellveränderung hervorgehoben.

7. Literaturverzeichnis

1. Angst,J.,Theobald,W. et al.: Tofranil(Imipramin) Bern: Verlag Stämpfli und Cie AG 1970
2. Barth,N. und E.Muscholl: Die Rolle adrenerger Mechanismen bei der Entstehung von Arrhythmien nach Einnahme tricyclischer Antidepressiva. Dtsch.med.Wschr. 101 , 88-90 (1976)
3. Beck,A.T. : Depression,causes and treatment. Philadelphia: University of Pennsylvania Press 1977
4. Benedikter: Bericht der Klinischen Pharmakologie über WA 335 in Phase I; zur internen und externen Verwendung freigegeben von der Dr.Karl Thomae GmbH Med.Abteilung, Ressort Klinische Pharmakologie(1972)
5. Benkert,O. und H.Hippius: Psychiatrische Pharmakotherapie, 2.Aufl., Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1976
6. Bente,D.,Hippius,H.,Pöldinger,W.,Stach,K.: Chemische Konstitution und klinische Wirkung von antidepressiven Pharmaka. Arzneim.Forsch. 14 , 486-490 (1964)
7. Bunney,W.E.jr.,Gordon,E.K.,Goodwin,F.K.,Murphy,D.L.: Psychobiology of mania. Amer.psychiat.Ass., 1971
8. CIPS, Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (Hrsg): Internationale Skalen für Psychiatrie, Berlin: CIPS Sekretariat E.Grethlein, Postfach 310345, Berlin 1977

9. Clark,W.G.,J. del Giudice : Principles of Psychopharmacology. New York and London: Academic Press 1970

10. Cole,J.O.,A.F.Schatzberg,S.H.Frazier:Depression, Biology,Psychodynamics and Treatment. New York-London: Plenum Press 1978

11. Coper,H.: Psychopharmaka,Pharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven Störungen. In: Forth,Henschler,Rummel: Lehrbuch der Pharmakologie,453-455

12. Dörner,K. und U.Plog: Irren ist menschlich oder Lehrbuch der Psychiatrie/Psychotherapie. Wunstorf: Psychiatrie-Verlag 1978

13. Dujovne,C.,A.Salhab und N.Nooh: Hepatotoxicity of therapeutic drugs by surface sanning electron mikroscopy.From: Clinical Pharmacology and Toxicology Center,University of Kansas Medical Center, Kansas City,U.S.A. In: Internationale Indices(Abstracts)Nr.2602 (1978)

14. Dujovne,C.,H.Yasuhara,A.Salhab and K.Sakamoto: Hepatotoxicity and surface activity of psychoactive drugs.From: University of Kansas Medical Center,Kansas City,U.S.A. In:Internationale Indices(Abstracts)Nr.649 (1978)

15. Elonen,E.,M.J.Mattila,L.Saarnivaara: Cardiovascular effects of amitriptyline,nortriptyline, protriptyline and doxepin in conscious rabitts. In: Europ.J.Pharmakol.28 , 178 (1974)

16. Engelhardt,G.: Zur Pharmakologie des 9,10-Dihydro-10-(1-methyl-4-piperidyliden)-9-anthrol (WA 335),eines Histamin- und Serotonin-antagonisten.Arzneim.Forsch(DrugRes.)25,11, 1723-1737 (1975)

17. Everett,G.M.,Toman,J.E.P.: Mode of action of Rauwolfia alkaloids and motor activity. In: Massermann,J.H.(Ed.):Biological Psychiatry, Vol.I,p.75, New York-London:Grune and Stratton,1959

18. Fenner,H.,J.Neye und G.Biamino: Negativ inotroper Effekt von tricyclischen Antidepressiva am isolierten rechtsventrikulären Papillarmuskel der Katze.Arzneim.Forsch.(DrugRes.)24,Nr.8,1098-1101(74)

19. Fleischhauer,J.,B.Al-Shaltchi,A.Brändli: Bericht über eine erste klinische Prüfung von Mianserin (GB 94), einem tetracyclischen Antidepressivum, im offenen Versuch. In: Arzneim.Forsch.(DrugRes.) 23 , Nr.12, 1808 - 1813 (1973)

20. Freyhan,F.A.: Depressionsforschung:Klärung oder Verdunkelung ? In: Hippius,H.,Selbach,H.(Eds.): Das depressive Syndrom,Int.Symp.,Berlin 1968, p.211, München-Berlin-Wien:Urban und Schwarzenberg 1969

21. Garratini,S. et al.:Depressive Disorders. Stuttgart-New York: Schattauer 1978

22. Haase,H.-J.: Depressionen,Entstehung-Erscheinung-Behandlung. Stuttgart-New York: Schattauer 1976

23. Haase,H.-J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. Stuttgart-New York: Schattauer 1972

24. Helmchen,H.(Hrsg.): Depressive Syndrome, Diagnostik, Pathogenese, Therapie. München: Werk-Verlag Dr.E.Banaschewski 1977

25. Hippius,H.: Zum Stand der Therapie der Depressionen. In: Kielholz,P.(Hrsg.):Depressive Zustände,S49-58,Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1972

26. Itil,T.M.,N.Polvan,W.Hsu in: Current Therapeutic Research 14 , 395-413 (1972)

27. Kähling,J.,H.Ziegler und H.Ballhause: Zentrale Wirkungen von WA 335-BS, einer Substanz mit peripherer Antiserotonin-und Antihistaminwirkung. Arzneim.Forsch.(DrugRes.)25,11, 1737-1744 (1975)

28. Kielholz,P.(Hrsg.):Depressive Zustände,Erkennung, Bewertung,Behandlung.Bern-Stuttgart-Wien:Huber1973

29. Kielholz,P.(Hrsg.): Die larvierte Depression. Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1973

30. Kielholz,P.: Diagnose und Therapie der Depressionen für den Praktiker. München: Lehmann 1971

31. Kuschinsky,G. und Lüllmann,H.:Lehrbuch der Pharmakologie,6.Aufl.,Stuttgart: Thieme 1974

32. Maj,J.,L.Baran,A.Rawlow,H.Sowinska: Central effects of Mianserin and Danitracen - New anti-depressants of unknown mechanism of action.In: Pol.J.Pharmakol.Pharm. 29 , 213-214 (1977)

33. Maj,J.,W.Palider,A.Rawlow: Trazodone,a central Serotonin-antagonist and agonist. In: J.Neural Transmission, 44 , 237-248 (1979)

34. Matussek,N.: Biochemie der Depression. In: Kielholz,P.(Hrsg.): Depressive Zustände, S.13-23, Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1972

35. Matussek,N.,O.Benkert,K.Fidetzis,D.Flach, H.-U.Hermann,S.Kaumeier,H.Kindt,E.Kinzler, E.Rüther und W.Watzka: Wirkung des Anthracenderivats Danitracen(WA 335-BS) im Vergleich zu Amitriptylin bei depressiven Patienten. In: Arzneim.Forsch.(DrugRes.) 26 ,6, 1160-1163, 1976 (Die Unterlagen der Untersuchung wurden von der Herstellerfirma freundlicherweise zur Verfügung gestellt)

36. Pichot,P.: Das Problem der quantitativen Bewertung von Depressionssymptomen. In:Kielholz,P. (Hrsg.):Depressive Zustände,S.74-80,Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1972

37. Pöldinger,W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie.Grenzach/Baden: Deutsche Hoffmann-La Roche AG 1967

38. Saletu,B. et al.: Determination of psychoactivity and cerebral bioavailability of danitracene (WA 335) by quantitative Pharmako-EEG and psychometric investigations. In:Current Therapeutic Res. Vol.20, 6, 810-821 (1976)

39. Schulte,W. und R.Tölle: Psychiatrie. 2.Aufl., Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973

40. Seidl,G.: Chemie und Wirkungsweise der Antidepressiva,Deut.Apothek.Zeitg.,118.Jahrg. S.131-135 (1978)

41. Stille,G.: Pharmacological investigations of antidepressant compounds. Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharm 1 ,2, 92-106 (1968)

42. Tellenbach,H.: Melancholie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1976

43. v.Brücke,F.Th.,O.Hornykiewicz,E.B.Sigg: The pharmacology of psychotherapeutic drugs. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969

44. Wilhelm,M.: Die Chemie polizyklischer Psychopharmaka. Serendipity oder Systematik ? In: Kielholz,P.(Hrsg.): Depressive Zustände, S.129-137, Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1972

Formular: 1

Hamilton-Meßskala für Depressionen

Pat. Nr.

Zur Beachtung: Es wird um vollständige Beantwortung aller Fragen gebeten. Bitte zutreffende Code-Nummern ankreuzen (×) oder einrahmen (⌴); punktierte Quadrate leer lassen.

Datum — Tag | Monat | Jahr

12. Körperliche Symptome Gastrointestinal (39)

0. Keine.
1. Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspruch. Bauchsensationen.
2. Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere gastrointestinale Medikamente.

13. Körperliche Symptome Allgemein (40)

0. Keine.
1. Körperliches Schweregefühl oder Schmerzen. Vitalverlust, Ermüdbarkeit usw.
2. Diese Symptome in starker Ausprägung.

14. Genitalsymptome (41)

0. Keine.
1. Geringe.
2. Starke.
3. Nicht ermittelt.

z.B. Libidoverlust, Menstruationsstörungen.

15. Hypochondrie (42)

0. Nicht vorhanden.
1. Verstärkte Selbstbeobachtung.
2. Sorge um Gesundheit füllt den Patienten aus.
3. Zahlreiche Beschwerden, drängt auf Abhilfe usw.
4. Hypochondrischer Wahn.

16. Gewichtsverlust (entweder A oder B ausfüllen)

A (43) Nach Vorgeschichte (vor Behandlung):
0. Kein Gewichtsverlust
1. Wahrscheinlich Gewichtsverlust in jetziger Krankheit.
2. Sicherer Gewichtsverlust nach Angaben des Patienten.

B (44) Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust
0. Weniger als 0,5 kg/Woche.
1. Mehr als 0,5 kg/Woche.
2. Mehr als 1 kg/Woche

17. Krankheitseinsicht (45)

0. Ist krankheitseinsichtig.
1. Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus etc. zurück.
2. Glaubt nicht, krank zu sein.

18. Tagesschwankungen

Vormittag (46)	Nachm. u. Abend (47)	
0	0	keine
1	1	gering
2	2	stark

Wenn morgens oder abends schlechter, bitte vermerken und Grad der Schwankung ankreuzen

19. Depersonalisation und Derealisation (48)

0. Nicht vorhanden.
1. Gering.
2. Stark.
3. Extrem

z.B.: *Entfremdungsgefühl, Unwirklichkeitsgefühl*

20. Wahnbildung (49)

0. Keine.
1. } Mißtrauen.
2. }
3. Beziehungsideen.
4. Wahn (z.B. Beziehungs- oder Verfolgungswahn)

21. Zwangssymptome (50)

0. Keine
1. Leicht.
2. Schwer.

22. Andere Symptome (51)

(benennen)

0. Keine
1. Leicht.
2. Schwer.

Folgende Werte bitte eintragen, wenn der ausführliche Zwischenbericht nicht benutzt wird (d.h. wenn Formular 2 verwendet wird).

Blutdruck (im Sitzen) — Systolisch (52–54) | Diastolisch (55–57)

Gewicht (kg) (58–60)

Puls (61–63)

701

UNTERSUCHUNGSTAG	0.	3.	6.	X	12.	16.	20.

B-S Nr.: ..... Klinik: ..... Stat.-Nr.: .....

P-Nr.: ..... D.-Nr.: ..... Dat.: ..... Uhrzeit: ...../.....

(bei Frauen)

Name: ..... Mädchenname: ..... Vorname: .....

geb.: ..... Alter: .....Jahre

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie - ohne lange zu überlegen - welche der beiden Eigenschaften Ihren augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen vor der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte "weder - noch". Lassen Sie keine Zeile aus!

Ich fühle mich jetzt:

eher		eher		weder - noch
	frisch		matt	
	teilnahmslos		teilnahmsvoll	
	froh		schwermütig	
	erfolgreich		erfolglos	
	gereizt		friedlich	
	entschlußlos		entschlußfreudig	
	lustig		weinerlich	
	wohlgelaunt		verstimmt	
	appetitlos		appetitfreudig	
	gesellig		zurückgezogen	
	minderwertig		vollwertig	
	entspannt		gespannt	
	glücklich		unglücklich	
	scheu		zugänglich	
	sündig		rein	
	sicher		bedroht	
	verlassen		umsorgt	
	ausgewogen		innerlich getrieben	
	selbstsicher		unsicher	
	elend		munter	
	beweglich		starr	
	müde		ausgeruht	
	zögernd		bestimmt	
	ruhig		unruhig	
	lahm		schwungvoll	
	nutzlos		unentbehrlich	
	schwerfällig		lebhaft	
	überlegen		unterlegen	

UNTERSUCHUNGSTAG	0.	3.	6.	9.	13.	16.	20.

B-S'Nr.: ..... Klinik: ..... Station: .....

P-Nr.: ..... D.-Nr.: ..... Dat.: ..... Uhrzeit: ...../.....

(bei Frauen)

Name: ..... Mädchenname: .....Vorname: .....

geb.: ..... Alter: .....Jahre

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie - ohne lange zu überlegen - welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen vor der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte "weder - noch". Lassen Sie keine Zeile aus!

Ich fühle mich jetzt:

eher		eher		weder - noch
	aufgeschlossen		gehemmt	
	guter Dinge		trübsinnig	
	antriebslos		betriebsam	
	anfällig		robust	
	zielstrebig		ziellos	
	ernst		heiter	
	einfallsarm		einfallsreich	
	empfindlich		unempfindlich	
	pessimistisch		optimistisch	
	sorglos		grüblerisch	
	zerschlagen		munter	
	liebesfähig		liebesunfähig	
	schuldig		unschuldig	
	erschöpft		erholt	
	lebensmüde		lebenslustig	
	gut		böse	
	fröhlich		traurig	
	geliebt		ungeliebt	
	träge		aktiv	
	verschlossen		zugewandt	
	lebendig		leblos	
	temperamentvoll		schwunglos	
	aufmerksam		zerstreut	
	verzweifelt		hoffnungsvoll	
	zufrieden		unzufrieden	
	ängstlich		draufgängerisch	
	kraftvoll		kraftlos	
	ausgeglichen		rastlos	